

**Zur Frage der Entstehung
von Auto-Antigenen
beim mikrobiellen Ekzem**

Eva Müller

Druck: Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 21777

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. A. MARCHIONINI

ZUR FRAGE DER ENTSTEHUNG VON AUTO-ANTIGENEN

BEIM MIKROBIELLEN EKZEM



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Eva Müller
aus
Günzburg

München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter : Priv.-Doz. Dr. H. RÖCKL

Dekan: Professor Dr. W. BÜNGELER

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 1958

Durch die Einführung des Allergiebegriffes in die Ekzemlehre liess sich die akute vesikulöse Reaktion beim exogen-allergischen Kontaktekzem als Antwort des Organismus auf erneuten Kontakt mit dem Allergen bei vorausgegangener spezifischer Sensibilisierung klären.

Nicht geklärt ist dagegen die Genese anderer, klinisch und histologisch ebenfalls zum Ekzem gehöriger Krankheitsbilder, wie der aus toxischen Läsionen (z. B. Alkaliekzem) entstehenden Ekzeme, des chronischen Ekzems, des sogenannten "endogenen" Ekzems, der mykosiformen, durch ihren Bakterienreichtum gekennzeichneten, mittels antibakterieller Massnahmen gut beeinflussbaren und mikrobiell benannten Ekzeme, sowie der nach Exacerbationen von ekzematösen Primärherden auftretenden Streuherde (Id-Reaktionen).

Bei diesen Ekzemformen bleibt die Suche nach beruflichen, iatrogenen oder anderen Kontaktnoxen erfolglos. Im Bestreben, auch hier eine spezifische ekzematöse Sensibilisierung nachzuweisen, ist schon seit langem daran gedacht worden, dass in den ekzematösen Läsionen selbst als Folge des ursprünglichen krankhaften Prozesses Allergene entstehen. In erster Linie zog man dabei eine mögliche ekzematogene Wirkung der sich in den Läsionen teilweise massenhaft ansiedelnden Bakterien oder deren Produkte in Erwägung.

In der vorliegenden Arbeit, die im Rahmen der Untersuchungen von Herrn Privatdozent Dr. H. Röckl an der Dermatologischen Klinik der Universität München durchgeführt wurde, wird versucht, die in Ekzemherden vermutlich entstehenden Antigene durch eine Versuchsanordnung nachzuweisen, die sowohl die im jeweiligen Fall vorhandenen Bakterienstämme als auch den individuellen Hautchemismus berücksichtigt.

In zahlreichen, primär kontaktallergisch bedingten Fällen von Ekzem entwickelt sich trotz sicherer Ausschaltung der ursprünglichen Noxe eine Tendenz zu Chronizität, zu schubweiser Exacerbation und Ausdehnung, sowie zum Übergreifen auf andere Körperstellen. Das klinische Bild und der Verlauf solcher Fälle ist durch die ursprüngliche Antigen-Antikörper-Reaktion bei Nachweis des spezifischen Allergens kaum vollkommen erklärt. Es ist hier vielmehr daran zu denken, dass noch andere komplizierende Vorgänge eine Rolle spielen müssen. Dafür sprechen

besonders Beobachtungen wie der schnelle und benigne Verlauf eines Primelekzems im Vergleich zu Chrom- oder Formalinekzemen (HAXTHAUSEN in (34)), ferner die als isomorpher Reizeffekt bezeichnete Erzeugung ekzematöser Läsionen durch unspezifische Reize bei einfachen allergischen Ekzemen sowie die bei bestehendem Primärherd auftretenden "Id" - Reaktionen mit ihrer unterschiedlichen, jedoch meist symmetrischen disseminierten Anordnung.

Die Annahme, dass ein Teil des ursprünglichen Antigens im Gewebe liegen bleibt und dann die Chronizität und Ausbreitungstendenz des Herdes bedingt, wird umso unwahrscheinlicher, je länger der primäre Kontakt zurückliegt. Es wird seit langem angenommen, dass sich möglicherweise zusätzlich zur primären Sensibilisierung eine polyvalente Überempfindlichkeit gegenüber chemisch nicht verwandten Stoffen entwickelt, eine Erscheinung, die von MORO und KELLER (39) sowie RÖSSLE (48) als Parallelogie bezeichnet wurde. Dabei ist vor allem an sekundär im Ekzemherd selbst entstehende Antigene zu denken. Das massenhafte Vorkommen insbesondere von *Staphylococcus aureus* (haem.), weniger häufig von Streptokokken (u. a. STORCK (61), RÖCKL (47)) in den ekzematösen Läsionen hat zunächst dazu geführt, eine epidermale Sensibilisierung gegen diese Bakterien oder deren Stoffwechselprodukte in Erwägung zu ziehen. Epicutane Lämpchentests mit den Bakterien oder ihren Bouillonkulturfiltraten, die u. a. die Toxine enthalten, haben denn auch, bei gleichzeitiger mechanischer (Skarifizieren, Glaswolleinreibung, Heftpflasterreizung) oder chemischer (Lauge - SCHOLTZ und RAAB (51)) Läsion der Haut zu ekzematösen Reaktionen geführt, besonders häufig mit *Staphylococcus aureus* (haem.) (u. a. SCHOLTZ und RAAB (51); BENDER, BOCKHART und GERLACH (2); COLE (8), ROBERT (46), STORCK (61); MEYER-ROHN und SCHRÖDER (35); RÖCKL (47)). Diese positiven Reaktionen sowohl wie auch das massenhafte Vorkommen von *Staphylococcus aureus* (haem.) in Ekzemherden und die empirisch gefundene bessernde Wirkung desinfizierender und bakteriostatischer Medikamente bei vielen Fällen von Ekzem stützen die Annahme, dass die bakterielle Besiedlung für den Verlauf ekzematöser Läsionen nicht ohne Bedeutung ist. Weitgehend ungeklärt bleibt aber die Frage nach dem Reaktionsmechanismus der bakteriellen Einwirkung.

Bei epicutanen Tests mit einer Standardmischung verschiedener, aus ekzematösen Läsionen gezüchteter Staphylokokkenstämme - erstmals systematisch an einem grösseren Patientengut von ROBERT (46) durchgeführt - ergaben sich nicht nur bei Ekzematikern, sondern auch bei hautgesunden Kontrollpersonen positive Reaktionen; eine spezifische ekzematöse Sensibilisierung gegen die Bakterien oder deren Produkte war also mit dieser Versuchsanordnung nicht bewiesen. Daraufhin untersuchte einige Jahre später STORCK (61) - und nach ihm mit ähnlichen Ergebnissen MEYER-ROHN und SCHRÖDER (35), ULBRICHT (68), ANDERSEN und HEILESEN (1), RÖCKL (47) - 110 Fälle von Ekzem auf die ekzematogene Bedeutung der im Einzelfall gefundenen Bakterienstämme; dies erfolgte ausgehend von den vor allem bei Streptokokken und Pneumokokken gewonnenen Kenntnissen, wonach die einzelnen Mikrobenarten nicht einheitlich sind, sondern aus zahlreichen Typen mit jeweils spezifischen Antigenen bestehen. Die epicutanen Hauttests mit aus Ekzemherden isolierten Mikroben bei den entsprechenden Patienten führten mit lebendem *Staphylococcus aureus* (haem.) in 68 %, mit den bakterienfrei filtrierten, 10-fach konzentrierten Bouillonkulturen in 62 % zu ekzematöser Reizung. Jedoch reagierten auch die Kontrollpersonen in einem so hohen Prozentsatz positiv (48 % auf lebende Staphylokokken, 43 % auf Bouillonkulturfiltrate), dass damit auch gegenüber dem Eigenstamm eine spezifische Sensibilisierung nicht sicher nachgewiesen war. Die Frage, ob es sich bei den erhaltenen Reaktionen um allergische oder toxische handelte, konnte weder durch gleichzeitig vorgenommene Intracutantests (STORCK (61)) und Bestimmungen des Antihämolysintiters (ROBERT (46), STORCK (61)), noch durch histologische Untersuchungen der erhaltenen Reaktionen eindeutig geklärt werden. Auffallend war, dass mit den lebenden Staphylokokken häufiger und meist auch stärkere Hautreaktionen erhalten wurden als mit den 10-fach konzentrierten Bouillonkulturfiltraten, und dass die Reaktionsausfälle auf lebende Bakterien und auf die Bouillonkulturfiltrate häufig nicht übereinstimmten. Manche Patienten reagieren also auf die lebenden Bakterien stark positiv bei schwacher oder fehlender Reaktion auf das Bouillonkulturfiltrat, andere dagegen reagieren deutlich auf das Bouillonkulturfiltrat und nicht auf die lebenden Bakterien. Die abgetöteten Bakterien ergeben dagegen fast nie Reaktionen (STORCK (61), RÖCKL (47)). Diese Tatsachen weisen darauf hin, dass durch die Mikroben in vivo entweder mehr wirksames Antigen oder überhaupt ein andersartiges Antigen

entsteht als sich *in vitro* bei Bebrütung auf den üblichen Nährböden erzeugen lässt. Für die Entstehung dieser *in vitro* nicht reproduzierbaren Antigene ist also anscheinend der natürliche Nährboden, d.h. die im Ekzemherd vorhandenen Epidermisstoffe, eventuell auch das Exsudat, von Bedeutung.

Es erhebt sich hier die Frage, ob die Bedeutung der bakteriellen Besiedlung in ekzematösen Läsionen nicht auch darauf beruht, dass unter dem Einfluss der Bakterien aus körpereigenen Stoffen Antigene entstehen.

Im allgemeinen sind arteigene und noch weniger körpereigene Proteine nicht in der Lage, Antikörper zu erzeugen. EHRLICH prägte für den vermutlich vorhandenen Schutzmechanismus gegen eine Autoimmunsierung den Begriff "Horror autotoxicus". Man kann jedoch experimentell z.B. bei Kaninchen die Bildung von Antikörpern gegen arteigenes Organewebe erzielen (SCHWENTKER und COMPTON (52), CAVELTI (6)), wenn man Suspensionen von Organen (z.B. Nierenbrei) mit abgetöteten Bakterien (z.B. Tuberkelbakterien) digeriert und dadurch anscheinend das Organeiweiss so verändert, dass es für die eigene Tierart und den eigenen Körper antigen wird. Mit Hilfe solcher Organ-Antigene können dann im Serum damit vorbehandelter Tiere unter Anwendung der Komplementbindungsreaktion Organ-Antikörper nachgewiesen werden. Ausser abgetöteten Tuberkelbakterien sind auch keimfreie Kulturfiltrate von Staphylokokken (BURKY (5)) und Streptokokken (CAVELTI (6)) imstande, arteigenes Organeiweiss so umzuwandeln, dass es zum art- und körperfremden Antigen wird. Möglicherweise können bakterielle halbantigene Substanzen (Haptene) das Organeiweiss zum Vollantigen ergänzen, oder umgekehrt, sodass das Autoantigen dann als Komplexallergen aus bakteriellem und körpereigenem Stoff anzusehen wäre. So kann sich z.B. ein bakterielles Protein mit einem Gewebepolysaccharid verbinden, wie GLYNN und HOLBOROW (15) experimentell mit β -hämolytischen Streptokokken und Chondroitinschwefelsäure bewiesen haben.

Daneben sollen sogar Kälteschädigung (KIYOKA (30)), Erhitzen (KARADY (28)) oder Autolyse (SCHWENTKER und RIVERS (53)) die Struktur von Organeiweiss so verändern können, dass es zum Autoantigen wird. Im eigenen Körper kann eine Zelle oder ihre Substanzen also

antigen wirken, wenn sie durch eine schädigende chemische oder physikalische Einwirkung so verändert wird, dass sie vom Organismus nunmehr als fremd empfunden wird.

Nach SCHMIDT (50) besitzt ein Autoantikörper entweder eine Spezifität gegen Zellen (Antigene der Zelloberflächen), wie z.B. ein Organ-Antikörper, oder eine Spezifität gegen bestimmte Bestandteile des Zellinnern, wie z.B. ein Lipoid-Antikörper. Diese Einteilung in zwei Gruppen ist insofern von Bedeutung, als sich die Nachweismöglichkeiten der entsprechenden Antikörper voneinander unterscheiden. Die gegen Zellen gerichteten Antikörper bleiben in der Regel fixiert und sind nur ausnahmsweise bei Krankheitsschüben nachweisbar, während die Auto-Lipoid-Antikörper z.B., wenn sie einmal gebildet sind, jederzeit im Serum nachgewiesen werden können.

Es ist bemerkenswert, dass Auto-Antikörper, obwohl sie nur durch geschädigte Zellen entstehen, sich auch an die homologen normalen Zellen binden können, wie dies z.B. bei hämolytischen Anämien vorkommt. Zur Erklärung dieses Phänomens wird u. a. auch angenommen, dass das homologe Organ z.B. durch bakterielle Substanzen nach Art eines Haptens zum Vollantigen komplementiert wird und als solches dann die Bildung von Antikörpern auslöst, während das Hapten allein, d. h. die unveränderten Zellen, zur Induzierung der Antigen-Antikörper-Reaktion genügen würden.

U. a. sind bis jetzt Auto-Antikörper bei Glomerulonephritis, Rheumatismus und bei Leberkrankheiten gefunden worden; jedoch immer nur bei Vorliegen entzündlich bedingter Parenchymschädigung, z.B. durch Streptokokken oder Tuberkelbakterien (s. Zusammenfassung HARDERS (18)). Nach den Untersuchungen VORLAENDERs (69), der Auto-Antikörper bei Hepatitis und Gelenkerkrankungen nachgewiesen hat, richtet sich der komplementbindende Antikörper spezifisch gegen das homologe Antigen. Ausser krankem kann auch gesundes Organgewebe als Auto-Antigen wirken. Es hat dann den Charakter eines Haptens. Nach VORLAENDER sind die Auto-Antikörper nie primäre Krankheitsursache, sondern die sekundäre Folge einer mikrobiellen Infektion oder einer allergischen Entzündung des Gewebes, wobei die Frage nach der tatsächlichen pathogenen Bedeutung der Auto-Antikörper offen bleibt.

Die erste dermatologische Beobachtung, die auf die Möglichkeit der antigenen Wirkung körpereigener Substanzen hinweist, stammt unseres Wissens von WHITFIELD (70). Er beobachtete, dass das von einem nässenden Ekzemherd auf die angrenzende gesunde Haut ablaufende Exsudat dort eine ekzematöse Reaktion hervorrief, während das Serum des betreffenden Patienten keine derartige Wirkung hatte. Bei einem anderen, von ihm beschriebenen Fall stellte sich nach Exacerbation eines in Abheilung befindlichen Unterschenkelekzems, verursacht durch heftige mechanische Reizung, nach Schwellung und Exsudation am Primärherd eine generalisierte, aus hämorrhagischen Papeln bestehende Eruption ein. Für diese Erscheinungen machte WHITFIELD (70) allergisierende Substanzen im pathologisch veränderten Hautgewebe verantwortlich und bezeichnete diesen Vorgang als "Autosensibilisierung". Auch BROWN (4), SMITH (56) und in jüngster Zeit HAXTHAUSEN (20) betonen das häufige Auftreten von Id-Reaktionen bei ekzematösen Primärherden am Unterschenkel, ausgelöst insbesondere durch mechanische oder chemische Reizung des Primärherdes, und diskutieren die Möglichkeit der Autosensibilisierung.

BURKY (5) hatte in Tierversuchen festgestellt, dass Substanzen, die normalerweise keine Antigenität besitzen, durch die synergistische Wirkung von Staphylokokkentoxin eine solche erlangen, was dann durch Präcipitin-Titerbestimmungen nachgewiesen werden konnte. So bildeten sich unter der synergistischen Wirkung des Staphylokokkentoxins auf Substanzen wie z.B. Linseneiweiss, Kaninchenmuskeleiweiss, die praktisch bei Kaninchen sonst nicht oder nur wenig antigen wirken, gegen diese Proteine spezifische Antikörper und zwar ohne dass das betreffende Antigen vorher in innigem Kontakt mit dem Staphylokokkentoxin gewesen zu sein brauchte.

Dass das oben von BURKY (5) für Linsen- bzw. Muskeleiweiss bewiesene ebenso für arteigenes, sonst nicht antigenes Hauteiweiss gilt, konnten HECHT, SULZBERGER und WEIL (21) dann in Tierversuchen zeigen. Nach gleichzeitiger intracutaner Injektion von Kaninchenhaut extrakt und Staphylokokkentoxin ergab sich bei den Kaninchen eine stärkere Präcipitinbildung als bei alleiniger Verwendung des Hautextraktes. TEMPLETON, LUNSFORD und ALLINGTON (66) benutzten dann Menschen zum Immunisierungsversuchen mit homologem Hautvollextrakt und stellten nach mehreren Injektionen bei allen Ver-

suchspersonen spezifische Präcipitine fest.

In jüngster Zeit gelang es E. RAJKA, KOROSSY und GOZONY (45), mit Hilfe eines von einem Ekzematiker isolierten Staphylokokkenstammes durch Züchtung auf menschlichem "Hautmehl" Komplexallergene zu gewinnen und damit bei 6 von 10 Versuchspersonen durch subcutane Injektion eine Sensibilisierung zu erreichen. Die Sensibilisierung wurde u. a. durch epicutane Tests mit abgetöteten und lebenden Kokken-Hautmehl-Suspensionen und mit Seitz-Filtraten nachgewiesen. - HAMPTON und COOKE (17) berichteten über positive Intracutantests mit Extrakten menschlicher Schuppen bei Patienten mit allergischer Dermatitis. - SIMON (55), KELLER (29) und STORM VAN LEEUWEN (62) gelang es, beim Menschen nicht nur urticarielle Reaktionen im Scratchtest, sondern auch echte ekzematöse Veränderungen im Lappchentest mit Schuppenextrakt zu erzielen. - CORMIA und ESPLIN (9, 13) erhielten bei Patienten mit ekzematösen Erscheinungen, die für eine Autosensibilisierung sprachen, positive Sofortreaktionen mit Schuppenextrakt gesunder Körperstellen. - HOPKINS und BURKY (22) fassen einen Grossteil der chronischen Handekzeme als Folge einer Autosensibilisierung gegen Schuppen auf, wobei eine sekundäre Staphylokokkeninvasion potenzierend wirke, möglicherweise durch Entstehung eines Komplex-Allergens aus Keratin und einer bakteriellen Substanz.

Bei seinen Versuchen, die ekzematogene Wirkung der in Ekzemherden vorkommenden Staphylokokken durch funktionelle Tests nachzuweisen, wies E. RAJKA (44) schon 1922 darauf hin, dass sich mit Staphylokokken-Vaccine, die mit Ekzembläschen-Inhalt digeriert war, deutlichere Intracutanreaktionen erzeugen liessen als mit Vaccine allein, oder bei Verwendung von mit (Ekzematiker-)Serum digerierter Vaccine. ROBERT (46) hatte versucht, seine Bakteriensammelantigene durch Zusatz von Schweiss, hydrolysiertem Keratin oder hydrolysiertem Hautpulver zu aktivieren; jedoch misslang dies. Ebenso führte der von STORCK (61) eingeschlagene Weg, die Entstehung eines komplexen Antigens durch Einwirkung von embryonalem Hautpresssaft auf die Bakterienkulturen in vitro zu reproduzieren, zu keinem Resultat.

LIPSCHULTZ (33) führte mittels Intracutanproben bei Ekzematikern vergleichende Untersuchungen durch über den Reaktionsausfall bei Verwendung von Schuppen gesunder und erkrankter Hautstellen, sowie von

Schuppen, die zusammen mit Bakterien bebrütet worden waren; er kam zu dem Ergebnis, dass die volle Antigenbildung auf dem Zusammenwirken von Bakterien und Epidermisprodukten beruhe.

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, die in den Ekzemherden selbst, vermutlich durch Einwirkung von Bakterien auf Epidermisbestandteile bzw. -abbauprodukte entstehenden Auto- oder Komplexallergene nachzuweisen. Um eine weitgehende Anpassung an die im Einzelfall in den ekzematösen Läsionen vorhandenen Verhältnisse zu erreichen, müssen sowohl der individuelle Hautchemismus als auch die ekzemeigenen Bakterien berücksichtigt werden.

Gegen die bisher meist geübte Verwendung von Intracutantests zum Nachweis ekzematöser Sensibilisierung gegen Hautbestandteile unter Einwirkung von Mikroben lässt sich einwenden, dass positive Intracutanreaktionen zum Nachweis einer epidermalen Sensibilisierung nicht geeignet sind, da im Gegensatz zu den im Bindegewebs-Gefäss-Bereich sich abspielenden allergischen Reaktionen das Schockorgan der Kontaktallergie die Epidermis und die adäquate Hautprobe der Kontaktallergie deshalb die epicutane Lämpchenprobe ist. Inwieweit möglicherweise zusätzlich zur epidermalen Sensibilisierung eine cutan-vaskuläre gegen Hautbestandteile besteht, auf die die positiven Intracutanreaktionen der oben erwähnten Autoren hinweisen, sei dahingestellt.

Unter Berücksichtigung dieser Bedingungen wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Wege eingeschlagen:

1. Zum Nachweis der vermuteten Auto-Antigene im Ekzemherd selbst wurde Schabsel des Ekzemherdes nach bakterienfreier Filtration, daneben zur Kontrolle Schabsel gesunder Hautstellen, epicutan bei dem betreffenden Patienten und 2 hautgesunden Kontrollpersonen getestet.
2. Um die Entstehung von Auto-Antigenen *in vitro* auf physiologischen Nährsubstraten zu erreichen, wurde Ekzemherd-Schabsel, welches reichlich die besiedelnden Bakterien enthält, 2 - 4 Tage lang bei 37° C. bebrütet und nach bakterienfreier Filtration epicutan getestet.
3. Unter Verzicht auf die ausschliessliche Berücksichtigung des individuellen Hautchemismus wurde dem Ekzemherd-Schabsel vor der

Bebrütung homologer Epidermisextrakt zugesetzt, um möglicherweise eine Komplexallergen-Entstehung in vitro zu potenzieren. Die Testung erfolgte nach Bebrütung und bakterienfreier Filtration ebenfalls epicutan.

4. Bei einem Teil der Patienten wurden daneben zum Vergleich Epicutantests mit den ekzemeigenen lebenden Staphylococcen nach der Methode von STORCK (61)* durchgeführt.

Methodik

1. Gewinnung und Aufarbeitung der Testsubstanzen. Die Untersuchungen wurden bei Patienten mit mikrobiellen Ekzemen und z. T. mit Streuherden (Id-Reaktionen) durchgeführt. Zur Gewinnung der im Ekzemherd selbst vermutlich vorhandenen Antigene wurden - nach Anfeuchten - mittels sterilen Skalpells die Schuppen und Krusten vorsichtig abgetragen und in je 2-3 ccm 0,85 %iger NaCl-Lösung oder Ringerlösung aufgeschwemmt, sodass eine trübe, manchmal auch sanguinolente Suspension entstand. Nach Möglichkeit wurden mehrere Röhrchen für die unten beschriebenen Vergleichstestungen gewonnen. Eines dieser Röhrchen wurde bei 37°C. 2-4 Tage bebrütet, eines ebenso lange bei -20°C. aufbewahrt (diese Temperatur schliesst sowohl autolytische Vorgänge wie bakterielle Veränderungen des Schabsels aus); sofern gleichzeitig 3 Röhrchen gewonnen worden waren, wurde dem 3. Röhrchen vor der Bebrütung konzentrierter Epidermisextrakt (Herstellung und Menge s. u.) zugesetzt. - Nach der Bebrütung erfolgte Zentrifugation, Auswaschen des Sediments, Sterilisation der überstehenden Flüssigkeit durch Filtration mittels bakteriendichter Membranfilter und Überdruck im Thyssen-Apparat, dann kulturelle Prüfung des so gewonnenen Materials auf Keimfreiheit und schliesslich Konzentration im Vakuum über Phosphorpentoxyd ohne Wärmeanwendung auf 1/10 des ursprünglichen Volumens.

Herstellung des Epidermisextraktes: Bei bis 12 Stunden post mortem entnommener Bauchhaut menschlicher Leichen wurde die Epidermis thermisch vom Corium getrennt. Dies lässt sich durch leichtes Anpressen der Aussenfläche der Hautstücke auf eine etwa 50 - 55 °C. warme Metallplatte für 45 Sekunden erreichen. Danach wurde die Epidermis abgeschabt, gewogen, nach mehrmaligem Gefrieren bei - 20 °C. und

Wiederauftauen im Achatmörser mit kleinen Mengen Quarzsand zerrieben und mit einer 4-fachen Menge 0.42 % iger NaCl-Lösung versetzt. Nach Abzentrifugieren wurde die überstehende Flüssigkeit, die gelöste Aminosäuren, Epidermisproteine und andere Bausteine der Epidermis (SPIER und PASCHER (59)) sowie Bakterien und deren Stoffwechselprodukte enthält, bakterienfrei filtriert (w.o.), in kleine Portionen abgefüllt, auf Keimfreiheit geprüft, ohne Wärmeanwendung über Phosphorpentoxyd bis zum Trocknen eingedickt und bei -20°C . aufbewahrt. Als Zusatz zum Ekzemherd-Schabsel wurde eine Menge, die 500 mg der ursprünglich gewonnenen Epidermis entsprach, nach Wiederauflösen in Aqua dest. verwendet.

2. Ausführung der epicutanen Läppchentests.

In Anpassung an die natürlichen Verhältnisse bei ekzematösen Läsionen wurde zur Beseitigung des Widerstandes der Hornschichtschranke die von SPIER und NATZEL (58) sowie SPIER und SIXT (60) angegebene Tesafilm-Abrissmethode verwendet. Die Applikation der Epicutantests erfolgte in der Regel auf der Rückenhaut der Versuchspersonen, wobei die Teststellen mittels 10-15 Tesafilm-Abrissen von der Hornschicht befreit wurde. Danach wurden sterile, etwa 1 qcm grosse Leinenläppchen mit 0.05 ccm Antigen getränkt, auf die Abrißstelle aufgelegt, mit Cellophan und Leukoplast befestigt und 24 Stunden dort belassen. Als Kontrolltest wurde stets auch Schabselextrakt gesunder Epidermis appliziert.

3. Beurteilung der Reaktionen.

Die Beurteilung der Testreaktionen erfolgte aufgrund der erzielten Hautveränderungen nach 24 und 48 Stunden, wobei sich alle Intensitätsgrade von unveränderter Haut bis zu vesiculösen, pustulösen oder nässenden, einem akuten starken Kontaktekzem gleichenden Erscheinungen ergaben. In mehreren Fällen wurden die Testreaktionen nach Probeexcision histologisch untersucht.

Ergebnisse

Die epicutanen Läppchentests mit Ekzemherd-Schabsel wurden an 70 Patienten mit mikrobiellen Ekzemen und z. T. Streuherden (Id-Reaktionen) durchgeführt. Bei 43 von diesen 70 Versuchspersonen er-

folgten gleichzeitig Kontrolltests an je 2 hautgesunden Kontrollpersonen.

Positive Resultate ergaben sich bei 46 (66 %) der 70 Patienten mit dem bebrüteten Ekzemherd-Schabsel, während die Tests mit Schabsel gesunder Haut stets negativ verliefen. Dabei boten sich morphologisch-klinisch alle Übergänge von Rötung und Infiltration bis zu ausgesprochener Knötchen- und Bläschenbildung. 2 Patienten mit Id-Reaktionen reagierten in Form von Pusteln, deren Ausstrich bakteriologisch für steril befunden wurde. Während die meisten Veränderungen also, makroskopisch betrachtet, Ekzemcharakter besaßen, konnten in anderen Fällen doch lediglich Rötung und stärkere, zuweilen polsterartige Infiltration beobachtet werden. Die Abheilungsdauer der mit den Tests erzielten Läsionen betrug meist 2 - 5 Tage, bisweilen jedoch bis zu 10 Tagen, und erfolgte unter geringer Schuppenbildung.

Die Tests mit Ekzemherd-Schabsel, das bis zur Filtration bei -20°C . aufbewahrt wurde, zeigten im Vergleich zu denen mit bebrütetem Ekzemherd-Schabsel etwas schwächere Ausfälle, jedoch nie eindeutig negative Resultate.

Der Zusatz homologen Epidermisextraktes erzeugte keine einheitliche Veränderung des Reaktionsausfalles. Während in einigen Fällen eine deutliche Verstärkung der Reaktion die Folge war, ergaben sich in anderen Fällen wiederum negative Resultate, bei deutlichen oder mittelstarken Reaktionen auf das bebrütete Ekzemherd-Schabsel ohne Zusatz.

In mehreren Fällen wurde die morphologisch-klinische Beurteilung der Testreaktionen durch histologische Untersuchung ergänzt (Priv. Doz. Dr. H. Röckl, Dermatologische Klinik der Universität München), deren Ergebnisse der Vollständigkeit halber hier eingefügt seien. Die Epidermis zeigte in der Regel nicht die ausgeprägten, für das Ekzem charakteristischen Veränderungen. An der unteren Grenze des Stratum Malpighi fanden sich kleine, umschriebene spongiotische Aufhellungsherde, in welche in wechselndem Ausmass Lymphocyten einströmten. Verhältnismässig selten war eine deutliche Bläschenbildung zu beobachten. Die Epithelzellen waren gelegentlich etwas blass gefärbt, schienen jedoch, nach der Struktur zu schliessen, nicht ausgesprochen geschädigt zu sein. Häufig fanden sich subcorneale pyknotisch-spongiotische Bläschen mit Einwanderung von Lymphocyten oder polynukleären Leukocyten. Die bedeckende Hornschicht enthielt kleine, schildförmige Kru-

sten mit Leukocyten und parakeratotischen Kernen. Im Stratum papillare fanden sich fast durchwegs auffallend mächtige, perivaskuläre Infiltrate aus Lymphocyten. Mitunter überwogen polynukleäre Leukocyten, in seltenen Fällen eosinophile Leukocyten. In mehreren Präparaten fanden sich in der Epidermis ausser geringer Rundzelleneinwanderung und etwas diffusem Ödem keinerlei pathologische Veränderungen, obwohl in der Cutis massive perivaskuläre und perifollikuläre Infiltrate zu sehen waren.

Die Ergebnisse der in 43 Fällen bei je 2 Kontrollpersonen angelegten Epicutantests sind in der graphischen Darstellung I. (s. folgende Seite) zusammengestellt. Es zeigt sich, dass, bei positivem Epikutantest der Versuchspersonen (in 36 von den 43 Fällen), in 2 Fällen (6%) beide Kontrollpersonen, in 6 Fällen (17%) eine Kontrollperson positiv reagierte, während in 28 Fällen (76%) beide Kontrollpersonen negativ reagierten. Bei den 7 Versuchspersonen, die auf das Ekzemherd-Schabssel negativ reagiert hatten, waren mit einer Ausnahme auch die Tests an den Kontrollpersonen negativ.

Nr.	VP	1.KP	2.KP	Nr.	VP	1.KP	2.KP
4	●	○	○	57	●	○	○
5	●	○	○	58	●	●	○
8	●	○	○	59	○	○	○
11	●	○	○	60	●	○	○
12	●	●	●	61	●	●	●
14	●	●	○	62	●	○	○
16	●	○	○	63	●	○	●
26	●	○	○	64	●	○	○
27	●	○	○	65	●	○	○
31	○	○	○	66	●	○	○
34	○	○	○	67	●	○	○
35	○	●	○	68	○	○	○
37	●	○	○	69	●	○	○
40	●	○	○	70	●	○	○
41	●	○	○	71	●	○	○
42	●	●	○	72	●	○	○
44	●	●	○	73	●	○	○
45	●	○	○	74	○	○	○
48	●	○	○	75	●	○	○
54	●	○	○	76	●	○	●
55	●	○	○	77	○	○	○
56	●	○	○				

Graphische Darstellung I.

Vergleich der Reaktionsausfälle auf Ekzemherd-Schabsel bei Versuchs- (VP) und 2 hautgesunden Kontrollpersonen (KP).

Erklärung der Zeichen s. Seite 23 unten.

Diskussion

Die Epicutantests mit Ekzemherd-Schabsel wurden bei 70 Patienten mit mikrobiellen Ekzemen und z. T. Streuherden (Mikrobiden) durchgeführt. Bei 66 % der Patienten wurden positive Reaktionsausfälle erhalten, die von einfacher Rötung und einzelnen Papulovesikeln bis zu nässenden Erscheinungen reichten. Die Kontrollpersonen reagierten nur in 6 % (beide Kontrollpersonen) bzw. 17 % (1 Kontrollperson) positiv. Gegenüber den Tests mit lebendem *Staphylococcus aureus* (haem.) und dessen Bouillonkulturfiltraten besitzen die Tests mit Ekzemherd-Schabsel also eine bedeutend höhere Spezifität und sprechen zweifelsohne für eine ekzematöse Sensibilisierung gegenüber wasserlöslichen Antigenen, die in den Läsionen der Patienten vorhanden sind. Hierfür kommen in Frage:

1. Bakterielle Allergene,
2. Autoantigene, die durch Umwandlung aus Hautbestandteilen entstehen, wobei die körpereigenen Substanzen aufgrund der pathologischen chemischen Vorgänge körperfremd und damit antigen werden, oder
3. Komplexallergene aus bakteriellen und körpereigenen Substanzen.

1. Bakterielle Allergene.

Als Produzent bakterieller, im Ekzemherd-Schabsel vorhandener Allergene kommt vor allem *Staphylococcus aureus* (haem.) in Frage. Dieser Keim findet sich in ekzematösen Läsionen weitaus am häufigsten und ergibt im Epicutantest bei etwa 2/3 der Patienten positive Resultate, während die anderen vorkommenden Mikroben wie Streptokokken, Enterokokken, *E. coli*, *Staphylococcus albus* und Sarcinen nur selten positive Reaktionen bewirken (STORCK (61)); die ekzematogene Bedeutung dieser anderen Bakterien kann deshalb, mit Ausnahme möglicherweise der Streptokokken, vernachlässigt werden.

Bei den bakteriellen Allergenen sind die sog. Endotoxine, d. h. die Substanzen des Bakterienleibes, streng zu unterscheiden von den eigentlichen (Exo-) Toxinen; diese Stoffwechselprodukte der Bakterien sind im Bouillonkulturfiltrat enthalten, werden durch Erhitzen unwirksam, führen im tierischen Organismus zur Bildung von Antitoxinen und erzeugen, je nach Bakterienart, verschiedenartige Schädigungen wie

z.B. bei Staphylokokken Hämolyse, Leukocidie und bis zur Nekrose gehende Hautveränderungen.

Unter den Leibesbestandteilen (Endotoxinen) der Staphylokokken sind nach den serologischen Untersuchungen von JULIANELLE und WIEGHARD (25) besonders spezifisch die Polysaccharide, die die Unterscheidung eines pathogenen A-Typs von einem nicht pathogenen B-Typ gestatten. Bei Prüfung der Hautsensibilität (nicht epikutan durchgeführt) ergaben 12 % der untersuchten gesunden Kinder und 65 % - 70 % der gesunden Erwachsenen positive Reaktionen mit dem (pathogenen) Typ - A-Kohlehydrat, während eine kutane Sensibilisierung gegen die Kohlehydrate des apathogenen Typ B anscheinend extrem selten ist oder überhaupt nicht existiert (JULIANELLE und HARTMANN (24)). Auch nach den Untersuchungen von COGGI (7) sowie KAHN, BALDWIN, ZEITLIN und SMART (27) scheinen die Staphylokokken-Polysaccharide eine besondere Bedeutung für die allergische Reaktivität zu besitzen.

Bei analytischer Untersuchung der epicutan wirksamen Stoffe des Bakterienleibes von *Staphylococcus aureus* (haem.) fand sich dagegen das wirksame Prinzip in der Albuminfraktion, während die Glykolipidfraktion negative Resultate ergab (MIESCHER, LINCKE und STORCK (38)). Die Bedeutung der Protein komponente von Bakterien für die Entwicklung der verzögerten Allergie (delayed hypersensitivity) geht auch aus Untersuchungen hervor, die an Tuberkelbakterien (SEIBERT (54)), Diphtheriebakterien (PAPPENHEIMER (40)), Brucellen (HUDDLESON, HARDY, DEBONO und GILTNER (23)), hämolytischen Streptokokken (RAFFEL, DUKES und SANTUCCI (42)), Pneumokokken (TILLET und FRANCIS (67)), Vaccine-Virus (SMITH (57), CRAIGIE (10)) und *Aspergillus niger* (RAFFEL und KURTZ (43)) vorgenommen wurden (zitiert nach Raffel (41)). - Die nicht chemisch aufgearbeiteten, abgetöteten Bakterienleiber waren jedoch, auch nach Aufschliessen der Endotoxine durch wiederholtes Gefrieren und Wiederauftauen, epicutan fast nie wirksam (STORCK (61), RÖCKL (47)). Die Bedeutung der Leibessubstanzen der Staphylokokken kann deshalb für die Entstehung der hier interessierenden Reaktionen auf lebende Staphylokokken und auf Ekzemherd-Schabsel als gering, wenn überhaupt vorhanden, angesehen werden.

Das Bouillonkulturfiltrat (BKF) der Staphylokokken enthält die in das flüssige Nährmedium abgeschiedenen Stoffwechselprodukte, darunter die Toxine. Nach SCHMIDT (49) kann das BKF unter geeigneten Bedingungen Kaninchen in wenigen Stunden töten (letal Faktor), Leukocidie und Hämolyse bewirken, sowie bei intracutaner Injektion bis zu Nekrose reichende Veränderungen in der Haut bewirken (Dermotoxin). Ausser den Toxinen enthält das BKF aber sicher noch andere Antigene. So reagiert der Säugling nach KOBAK und PILOT (31) zunächst überhaupt nicht auf intracutan injiziertes Staphylokokken-BKF (passive Immunisierung durch Antitoxine der Mutter ?), wird aber mit der Zeit durch latente Infektionen zur Antikörperbildung veranlasst und reagiert dann - bei einem nur geringen Antitoxingehalt unter Umständen - sehr stark; nach GREENBAUM und HARKINS (16) reagieren gesunde Versuchspersonen bei der Intracutanreaktion positiv (niedriger Antitoxingehalt), Versuchspersonen mit Staphylokokken-Infekten infolge des erhöhten Antitoxingehaltes negativ; pseudopositive Reaktionen bei Infizierten werden analog der Auslegung beim DICK-Test auf andere antigene Eiweissstoffe (Anatoxine) im BKF zurückgeführt. Auch GERNEZ und PANNEQUIN (14) vertraten die Meinung, dass das thermolabile Toxin nicht allein für die Entstehung der Hautreaktion verantwortlich ist. Diese Annahme wird weiter durch die Versuche von BOCAGE, MERCIER und DEFRANCE (3) bestätigt, wonach zwischen den Reaktionen auf Toxin, erhitztes Toxin und Toxoid eine gewisse Parallele besteht in dem Sinne, dass bei starker Reaktion auf Toxin auch starke Reaktionen auf erhitztes Toxin und Toxoid sich ergeben. - Am Zustandekommen der Intracutanreaktionen sind demnach neben den thermolabilen Toxinen auch noch andere Antigene beteiligt. Andererseits scheinen die bei intracutaner Injektion wirksamen Stoffe des BKF mit den im Epicutantest wirksamen nicht identisch zu sein; jedenfalls konnte STORCK (61) eine Übereinstimmung in Ausfall und Reaktionsstärke bei gleichzeitig applizierten Intra- und Epicutantests nicht feststellen. Diese Unterschiede könnten aber auch auf einer unterschiedlich starken epidermalen und kutanen Sensibilisierung gegen Toxine und andere Antigene des BKF beruhen. - Auch Vergleiche zwischen Antihämolysin-Titer im Blut und Epicutantest (ROBERT (46), STORCK (61)) ergaben keine eindeutigen Beziehungen, etwa in dem Sinne, dass stark positive Epikutantests bei niedrigem Antihämolysin-Titer auftreten würden, wodurch die Bedeutung des Toxins für das

Zustandekommen der Reaktion wahrscheinlich gemacht würde. Gegen die ausschlaggebende Rolle der (thermolabilen) Toxine beim Epikutan-test spricht auch die Tatsache, dass Inaktivierung bei 56°C. das wirksame Prinzip nicht, und dass 3-Minuten-langes Aufkochen es nur teilweise zerstört (MEYER-ROHN und SCHRÖDER (35)). Bei chemischer Aufarbeitung des BKF fand ROBERT (46) die stärkste Aktivität in der Alkoholfraktion; nach MIESCHER, LINCKE und STORCK (38) dagegen gehört das epikutan wirksame Prinzip des BKF der Proteinfraction an, ohne dass entschieden werden konnte, ob eine Identität mit den Exotoxinen der Staphylokokken, die ebenfalls Eiweisscharakter haben, besteht.

Das histologische Bild der Reaktionen auf lebende Staphylokokken und deren BKF ist, wie aus Untersuchungen von ROBERT (46), MIESCHER (37), STORCK (61) und RÖCKL (47) hervorgeht, nicht einheitlich. Neben tiefer, umschriebener, lymphocytärer Spongiose finden sich auch oberflächlicher gelegene Schädigungszonen mit Kernpyknose und Achromasie, sowie häufig eine Einwanderung von polynucleären Leukocyten. Demnach ist auch histologisch keine Entscheidung darüber möglich, ob die durch Staphylokokken erzeugten Reaktionen auf einem allergischen oder toxischen Mechanismus beruhen.

Ob die Chronizität und Ausbreitungstendenz vieler Ekzemfälle auf einer ekzematösen Sensibilisierung gegen die ekzemeigenen Staphylokokken beruht, liess sich durch die ekzematösen Testreaktionen auf diese Bakterien bzw. ihre BKF nicht bindend beweisen, da auch ein Grossteil hautgesunder Kontrollpersonen positiv reagiert. Ausserdem ist eine artefizielle ekzematöse Sensibilisierung mit Staphylokokken, d.h. die Erzeugung eines längere Zeit weiterbestehenden staphylogenen Ekzems oder gar von Streuherden (Staphylococciden) beim Menschen bislang nicht eindeutig gelungen.

Ob die positiven Reaktionen mit Ekzemherd-Schabsel auf darin enthaltenen Stoffen beruhen, die mit den epikutan wirksamen Leibessubstanzen oder den im BKF vorhandenen Stoffen der Staphylokokken identisch sind, erscheint sehr fraglich. Der Toxingehalt ist jedenfalls in dem Ekzemherd-Schabsel sehr viel geringer zu veranschlagen als in dem günstigen Nährmedium der Bouillonkultur, die zudem bei den Versuchen von STORCK (61) noch nach der Filtration 10-fach konzentriert wurde. Auch die im Vergleich zu den lebenden Staphylokokken und ihren BKF viel geringere Quote positiver

Resultate an Kontrollpersonen beim Ekzemher-Schab-sel spricht dafür, dass das ekzematogene Agens im Ekzemherd-Schab-sel nicht von Leibesbestandteilen oder Toxinen der Staphylokokken dargestellt wird.

2. Autoantigene.

Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung von Allergenen in ekzematösen Läsionen wäre die, dass körpereigene Stoffe aufgrund der pathologischen chemischen Vorgänge körperfremd und damit (auto-) antigen werden.

Verschiedene Beobachtungen deuten darauf hin, dass sich die Proteine der Haut sogar beim Prozess der epidermalen Sensibilisierung gegen einfache chemische Stoffe beteiligen. Ursprünglich war ja die Tatsache, dass chemische Stoffe, die bei parenteraler Injektion keinen antigenen Effekt besitzen, nachgewiesenermaßen ekzematogen wirken können, ein Einwand gegen die Hypothese, die ekzematöse Sensibilisierung als ein mit der echten Anaphylaxie und anderen Antigen-Antikörper-Reaktionen verwandtes Phänomen zu betrachten. LANDSTEINER (32) entkräftigte diesen Einwand, indem er bewies, dass viele Substanzen in dieser Kategorie antigene Fähigkeiten durch künstliche Bindung an Protein erwerben und nach Injektion die Bildung von Antikörpern gegen den einfachen betreffenden Stoff bewirken. Unter den Substanzen, die Ekzemallergene darstellen können, sind viele, von denen eine stärkere Eiweissaffinität bekannt ist, wie z.B. Hg- und Cr-Salze. Bei vielen anderen Substanzen ist über eine besondere Affinität zu Proteinen zwar nichts bekannt, aber es wäre möglich, dass z.B. enzymatische Prozesse in der Haut in solchen Fällen eine Rolle bei der Bindung an Protein spielen können (HAXTHAUSEN in (34)). Wenn eine solche Bindung stattfinden soll, muss die Substanz auf das Protein in genügend hoher Konzentration und genügend lange Zeit einwirken, Bedingungen, wie sie beim gewöhnlichen epicutanen Sensibilisierungsprozess mit direkter Applikation einer Lösung geeigneter Konzentration bestehen. MIESCHER (36), zitiert nach HAXTHAUSEN in (34) hat die Bedeutung der Konzentration bewiesen, indem er Meerschweinchen mit 0.25 %iger bzw. 0.05 %iger alkoholischer Lösung von Dinitrochlorbenzol (DNCB) bepinselte. Die höherprozentige Lösung erzeugte dabei eine Sensibilisierung, auch wenn nur kleine Hautstellen damit bepinselt wurden, während die schwächere Lösung nicht antigen wirkte, so-

gar bei Applikation auf so grossen Flächen, dass die Gesamtmenge an verwendeter Substanz beträchtlich grösser als bei den positiven Sensibilisierungen mit 0,25 %iger DNCB - Lösung war. Diese Versuche machen eine Bindung der antigenen Substanz an Proteine wahrscheinlich. - Auch EISEN, ORRIS und BELMAN (11), zitiert nach RAFFEL (41)) haben nachgewiesen, dass das eine ekzematöse Sensibilisierung auslösende Agens irreversible Verbindungen mit Hautproteinen eingeht. - Jedoch muss zugegeben werden, dass es nicht ausschliesslich auf eine Bindung an hauteigene Proteine anzukommen scheint, da auch parenterale Injektionen von Substanzen, die schon an andere Proteine, z.B. Serum der Versuchsperson, gebunden sind, eine ekzematöse Hypersensibilität erzeugen. So kann eine i.m.-Injektion von 10 ccm Serum, zu welchem 24 Stunden vorher DNCB in einer Konzentration von 0,05 % hinzugegeben wurde, bei Menschen nicht selten Hypersensibilität bewirken, während sich dieselbe Menge der Substanz in Salzlösung als unwirksam erweist (HAXTHAUSEN (19)).

Wie oben ausgeführt, ist anzunehmen, dass im allgemeinen bei Kontakt der Haut mit einer sensibilisierenden Substanz diese an Protein gebunden wird und dass erst das Produkt dieser Bindung dann vermutlich die Sensibilisierung auslöst. Während bei dieser Auffassung die Protein-komponente hauptsächlich als notwendiger "Schlepper" im Sinne der Haptentheorie fungieren würde, betont EPSTEIN (12), dass die Protein-komponente selbst wahrscheinlich auch so verändert ist, dass sie einen antigenen Effekt hat. SULZBERGER (64) vermutete, dass infektiöse oder physikalische Wirkungen oder allergische Reaktionen zu chemischen Veränderungen und zum Freiwerden von Hautbestandteilen führen, und dass dadurch Hautantigene entstehen, die hautspezifische Antikörper erzeugen und bei der Antigen-Antikörper-Reaktion dann zu Erscheinungen in der Haut führen.

Diese Hypothese der antigenen Wirkung von Hautstoffen bietet eine Erklärung für verschiedene klinische Beobachtungen, so die Chronizität und Ausbreitungstendenz vieler ursprünglich kontaktallergisch bedingter Ekzeme trotz Ausschaltung der Noxe, für ekzematöse Streuherde nach unspezifischen Reizungen des primären allergischen Ekzems (Röntgenbestrahlung, Sonnen- oder Höhensonnenbestrahlung, mechanische Reize), für sekundäre Id-Reaktionen an den Handflächen bei primärem allergischem Ekzem der Fußsohlen (spezifische Eiweissstoffe in diesen ana-

tomisch verwandten Regionen, wobei die gebildeten Hautantikörper auch mit dem normalen Gewebe reagieren?), sowie ferner für den so häufig protrahierten Verlauf von Ekzemen, die durch Substanzen mit ausgesprochener Eiweißaffinität (z.B. Formalin, Chrom) erzeugt wurden. Chemische Substanzen wie Alkalien, die selbst keine sensibilisierende Potenz besitzen und bekanntermassen doch ekzematogen wirken können, erreichen dies möglicherweise durch Veränderungen von Hautproteinen und Bildung eines Autoantigens.

Die Möglichkeit, dass die allergene Wirkung des Ekzemherd-Schabsel in den vorliegenden Untersuchungen auf darin enthaltenen Autoantigenen beruht, ist gegeben. Ob bei der Entstehung dieser vermuteten Autoantigene die vorhandenen Bakterien eine Rolle spielen, oder ob es sich um Komplexallergene aus körpereigenen und bakteriellen Stoffen handelt, lässt sich mit der hier angewandten Methodik nicht beurteilen. Jedoch ist einerseits aus den Versuchen, experimentell die Bildung von homologen Organantikörpern zu erzeugen, die überragende Wirkung mikrobieller Stoffe als Adjuvantien bekannt, insbesondere von Tuberkelbakterien, Streptokokken und Staphylokokken (BURKY (5); SWIFT und SCHULTZ (65); HECHT, SULZBERGER und WEIL (21)). Andererseits ist in den massenhaft von Staphylococcus aureus (haem.), daneben auch besonders von Streptokokken besiedelten ekzematösen Läsionen die Gelegenheit zur Entstehung von Autoantigenen unter der Einwirkung dieser Bakterien oder von Komplexallergenen aus bakteriellen und körpereigenen Stoffen in reichlichem Masse vorhanden. Eine einleuchtende Erklärung für die ekzematogene Wirkung des Ekzemherd-Schabsels ist deshalb die, dass das Schabsel Auto- oder Komplexallergene enthält, an deren Bildung die Staphylokokken beteiligt sind.

Ein Beweis für diese Auffassung wäre die arteficielle Sensibilisierung oder die Erzeugung von Streuherden mittels eines Antigens, das in vitro durch Kombination von bakteriellen und haut- bzw. körpereigenen Substanzen (Exsudat) oder deren Spaltprodukten gewonnen würde. Den ersten Versuch auf diesem Sektor stellen die Experimente von E. RAJKA, KOROSSY und GOZONY (45) dar; sie erreichten eine künstliche Sensibilisierung durch subkutane Injektion einer Suspension, die durch Einwirkenlassen von Staphylococcus aureus (haem) auf "Hautmehl" (nicht von den Versuchspersonen selbst gewonnen) hergestellt wurde.

Möglicherweise liefert jedoch nicht die normale, sondern die bereits ekzematös veränderte Epidermis zusammen mit Staphylokokken das vermutete Komplexantigen. Hierfür spricht: 1. Dass der Zusatz von (homologem) Epidermisextrakt zum Ekzemherd-Schabsel vor der Bebrütung nicht regelmässig eine Verstärkung der Reaktion bewirkte und 2. dass zwischen dem Reaktionsausfall auf lebende ekzemeigene Staphylokokken und Ekzemherd-Schabsel bei demselben Patienten keine Übereinstimmung festzustellen war, wie die graphische Darstellung II. zeigt.

Pat.Nr.	StaK	Schabsel	Pat.Nr.	StaK	Schabsel
4	●	◐	37	◐	◐
3	◐	◐	40	◐	●
11	◐	○	54	◐	◐
12	◐	◐	55	◐	◐
14	◐	○	56	◐	○
16	◐	◐	57	◐	◐
26	◐	○	58	◐	◐
31	○	●	59	○	◐
34	○	◐	60	●	◐
35	○	◐			

Graphische Darstellung II.

Vergleich der Reaktionsausfälle auf ekzemeigene lebende Staphylokokken (StaK = Staphylococcus aureus (haem.)) und Ekzemherd-Schabsel.

- = keine Reaktion
- ◐ = schwache Reaktion
- ◑ = deutliche bis mittelstarke Reaktion
- = starke Reaktion

Von den 19 gleichzeitig mit Schabsel und ekzemeigenen Staphylokokken getesteten Versuchspersonen hatten jeweils 15 positiv reagiert; jedoch handelte es sich nicht um ein- und dieselben Patienten, sondern es hatten reagiert

- 5 Patienten nur auf das Schabsel positiv,
- 4 Patienten nur auf die lebenden Staphyloc. aur. (h.) positiv,
- 4 Patienten stärker auf das Schabsel als auf die Bakterien,
- 5 Patienten gleichstark auf Schabsel wie auf Bakterien,
- 2 Patienten schwächer auf Schabsel als auf Bakterien.

Sofern man nicht annehmen will, daß es sich bei dem im Ekzemherd-Detritus vorhandenen Antigen um ein Autoantigen handelt, an dessen Bildung die Staphylokokken nicht beteiligt sind, würden diese inkongruenten Reaktionsausfälle auf Ekzemherd-Schabsel und ekzemeigene Staphylokokken dafür sprechen, daß vielleicht erst das pathologische Milieu der bereits ekzematös veränderten Haut die Substanzen bietet, aus denen dann unter bakterieller Einwirkung Auto- oder Komplexantigene entstehen.

Zusammenfassung

Neben vielen anderen Erklärungen wird auch die bakterielle Superinfektion ekzematöser Läsionen als Ursache für die Chronizität und Ausbreitungstendenz vieler Ekzemfälle angesehen. Bei epicutanen Tests mit den dabei isolierten Mikroorganismen erwies sich besonders *Staphylococcus aureus* (haem.) als ekzematogen, jedoch mit der Einschränkung, daß neben den getesteten Ekzematikern auch hautgesunde Kontrollpersonen in einem hohen Prozentsatz positiv reagierten. Im Verein mit der empirisch bekannten bessernden Wirkung desinfizierender und bakteriostatischer Medikamente bei vielen mikrobiell infizierten Ekzemen sowie dem oft massenhaften Vorkommen von *Staphylococcus aureus* (haem.) in ekzematösen Läsionen deuten die positiven Epikutantests trotzdem auf eine komplizierende Bedeutung dieses Mikroorganismus für den Verlauf von Ekzemen hin. Nicht geklärt ist, ob diese auf einer spezifischen Sensibilisierung des Körpers gegen Antigene dieses Keimes beruht, oder ob möglicherweise unter der Einwirkung des Keimes auf die im Ekzemer vorhandenen körpereigenen Stoffe neue ekzematogene Substanzen entstehen.

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, im Detritus von mikrobiellen Ekzemherden nach 4-tägiger Bebrütung und anschließender bakterienfreier Filtration ekzematogene Stoffe durch Epikutantests bei den betreffenden Patienten nachzuweisen. Diese Methode bietet den Vorteil, daß sowohl die ekzemeigenen Bakterienstämme mit ihren unterschiedlichen Antigenen als auch der individuelle Hautchemismus gewahrt bleiben, was eine möglichst weitgehende Anpassung an die im Ekzemherd im Einzelfall vorhandenen Verhältnisse darstellt.

Von den 70 epikutan mit Ekzemherd-Detritus getesteten Patienten mit mikrobiellen Ekzemen und zum Teil Streuherden (Id-Reaktionen) reagierten 46 (66 %) positiv in Form von geröteten, zum Teil infiltrierten, zum Teil ausgesprochen papulösen und vesikulösen, einem *Eczema acutum* entsprechenden Veränderungen an der Teststelle. Um falsche positive Reaktionen, durch isomorphen Reizeffekt vorgetäuscht, auszuschließen, wurden diese 70 Patienten gleichzeitig mit ebenso präpariertem Schabsel von gesunden Hautstellen getestet, wobei sich stets negative Resultate ergaben.

Dass bei den Patienten anscheinend eine spezifische Sensibilisierung gegen wasserlösliche, in den Ekzemherden vorhandene Stoffe besteht, beweisen die Kontrolltests, die an je 2 hautgesunden Kontrollpersonen durchgeführt wurden, und die in 76 % (beide Kontrollpersonen) bzw. 17 % (1 Kontrollperson) negativ verliefen (s. graphische Darstellung I S. 15). Den Tests mit Ekzemherd-Detritus kommt also eine weitaus grössere Spezifität zu als den Testreaktionen auf die isolierten und in vitro gezüchteten Staphylokokken bzw. deren Bouillonkulturfiltraten.

Gegen die rein bakterielle Herkunft der ekzematogenen Stoffe im Ekzemherd-Detritus spricht 1. die grössere Spezifität der Reaktionen auf Ekzemherd-Detritus gegenüber den Tests mit Bakterien und 2. die fehlende Übereinstimmung im Reaktionsausfall auf Ekzemherd-Schabssel und ekzemeigene lebende Staphylokokken.

Vermutlich handelt es sich bei den nachgewiesenen Allergenen um Auto- oder Komplexantigene, an deren Bildung die Bakterien im Ekzemherd möglicherweise fördernden Anteil haben.

Literaturverzeichnis

1. Andersen, E., und B. Heilesen:
Acta dermat.-venereol. (Stockholm) 31, 679
(1951)
2. Bender, E., Bockhart, M., und V. Gerlach:
Mhefte prakt. Dermat. 33, 149 (1901)
3. Bocage, A., Mercier, P., Defrance, M.: C.r.Soc. Biol.
128, 712 (1938)
4. Brown, W. H.: Brit. J. Dermat. 51, 197 (1939)
5. Burky, E. L.: J. Allergy 5, 466 (1934)
6. Cavelti, P. A., und E. Staehelin-Cavelti:
Arch.path. Anat. 39, 148 (1945); 40, 158,
163 (1945)
7. Coggi, G.: Boll.Ist.sieroterap. milan. 18, 281 (1939)
8. Cole, H.N.: Arch.Dermat.Syph. 116, 207 (1913)
9. Cormia, F. E., und B.N.Esplin:
Arch.Dermat.Syph. (Chicago) 61, 931(1950)
10. Craigie, J.: Brit.J.Exper.Path. 13, 259 (1932)
11. Eisen, H.N., C. Orris und S. Belman:
J.Exper.Med. 95, 473 (1952)
12. Epstein, S.: Ann.Allergy 10, 633 (1952)
13. Esplin, B. M., und F. E. Cormia:
Arch.Dermat.Syph. (Chicago) 64, 31 (1951)
14. Gernez, C., und C. Pannequin:
Rev.d'Immunol. 3, 97, (1937)
15. Glynn, L. E., und E. J. Holborow:
Lancet 263 II, 449 (1952)
16. Greenbaum, S. S., und M. H. Harkins:
J. Amer. Med. Ass. 90, 1699 (1928)

17. Hampton, S., und R. Cooke:
J. Allergy 13, 63 (1941)
18. Harders, H.:
Klin. Wschr. 32, 770 (1954)
19. Haxthausen, H.:
Acta dermat.-venereol. (Stockholm)
21, 1 (1940)
20. Haxthausen, H.:
Acta dermat.-venereol. (Stockholm)
35, 271 (1955)
21. Hecht, R., M. Sulzberger, und H. Weil:
J. Exper. Med. 78, 59 (1943)
22. Hopkins, H., und E. Burky:
Arch. Dermat. Syph. (Chicago)
49, 124 (1944)
23. Huddleson, I. F., A. V. Hardy, J. E. Debono und W. Giltner:
Brucellosis in Man and Animals, Common-
wealth Fund, New York 1939
24. Julianelle, L. A., und A. F. Hartmann:
J. Exper. Med. 64, 149 (1936)
25. Julianelle, L. A., und C. W. Wieghard:
J. Exper. Med. 62, 11 (1935)
26. Kämmerer, H., und H. Michel:
Allergische Diathese und allergische Er-
krankungen.
J. F. Bergmann 1956
27. Kahn, M. C., H. S. Baldwin, B. R. Zeitlin und M. Smart:
J. Allergy 22, 237 (1951)
28. Karady, S.:
J. Immunol. 37, 457 (1939)
29. Keller, P.:
Arch. Dermat. Syph. 148, 82 (1924)
30. Kiyoka:
zit. nach Kämmerer und Michel (26)
31. Kobak, A. J. und I. Pilot:
Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 28, 584 (1931)

32. Landsteiner, K.: Biochem.Z. 18, 106 (1919)
33. Lipschultz, C. E.: Arch.Dermat.Syph.(Chicago) 68, 178 (1953)
34. Loewenthal, L.J.A., Editor:
The Eczemas.
Livingstone: Williams and Wilkins 1954
35. Meyer-Rohn, J., und G. Schröder:
Arch.Dermat.Syph. 196, 305 (1953)
36. Miescher, G.: Schweiz.Med.Wschr. 2, 1360 (1941)
37. Miescher, G.: Arch.Dermat.Syph. 188, 36 (1949)
38. Miescher, G., H. Lincke und H. Storck:
Bulletin der Schweizerischen Akademie der
Med. Wissenschaften 4, 355 (1948)
39. Moro, E., und W. Keller:
Klin. Wschr. 1935, 1
40. Pappenheimer, A. M., Jr., und H. S. Lawrence:
Amer. J. Hyg. 47, 233 (1948)
41. Raffel, S.: Delayed Hypersensitiveness. Progr.Allergy
4, 173. S. Karger, Basel-New-York 1954
42. Raffel, S., C. D. Dukes, J. Santucci:
unveröffentlichte Beobachtungen, zit. nach
Raffel (41)
43. Raffel, S., und H. Kurtz:
unveröffentlichte Beobachtungen, zit. nach
Raffel (41)
44. Rajka, E.: Arch.Dermat.Syph. 141, 32 (1922)
45. Rajka, E., S. Korossy und M. Gozony:
Dermat.Wschr. 128, 1117 (1953)
46. Robert, P.: Arch.Dermat.Syph. 173, 267 (1935)
47. Röckl, H.: Hautarzt 7, 113 (1956)
48. Rössle, R.: Klin.Wschr. 1933, 574

67. Tillett, W. S., und T. Francis Jr.:
J. Exper. Med. 50, 687 (1929);
52, 561 (1930)
68. Ulbricht, H.: Arch. Dermat. Syph. 192, 94 (1951); Haut-
arzt 4, 66 (1953)
69. Vorlaender, K. O.: Zschr. ges. exp. Med. 118, 352 (1952);
120, 9 (1952)
70. Whitfield, A.: Brit. J. Dermat. 34, 331 (1922);
Lancet 1921 II, 122

Lebenslauf

Ich bin am 22. Mai 1932 in Günzburg/Donau als Tochter des Steuerbeamten Ignaz Müller und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Kößler, geboren.

Nach Besuch der Volksschule und Absolvierung der St. Anna-Oberschule in München studierte ich an der Universität München und bestand dort 1956 das Medizinische Staatsexamen.

Danach arbeitete ich im Rahmen der vorgeschriebenen Medizinalassistententätigkeit je 6 Monate an der Dermatologischen Poliklinik der Universität München sowie am Kreiskrankenhaus Freising.

